

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-81359

⑤ Int. Cl.⁴

C 07 C 103/76
A 61 K 31/165
31/215

識別記号

ABF
AAH

庁内整理番号

7419-4H
7330-4C

④ 公開 昭和62年(1987)4月14日

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全34頁)

⑥ 発明の名称 (N-置換-2-ヒドロキシ) ベンズアミドおよびN-置換-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

⑪ 特 願 昭61-230232

⑫ 出 願 昭61(1986)9月30日

優先権主張 ⑬ 1985年10月1日 ⑭ 米国(US) ⑮ 782763

⑦ 発 明 者 デイビッド・ティー・ アメリカ合衆国ミシガン州(48105) アンアーバー、アン
コナー テイタム2453

⑧ 発 明 者 ダニエル・エル・フリ アメリカ合衆国ミシガン州(48105) アンアーバー、レイ
ン クハースト2700

⑨ 出 願 人 ワーナー・ランバー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950) モーリスブ
ト・コンパニー レインズ、ティバーロード201

⑩ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

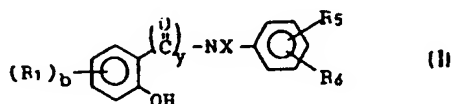
BEST AVAILABLE COPY

明 細 書

1. 発明の名称 (N-置換-2-ヒドロキシ) ベンズアミドおよびN-置換-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

2. 特許請求の範囲

1) 式



を有する化合物およびその薬学的に許容し得る塩。

上記式中、(1) y は 1 または 2 であり、(2) b は 0、1、2、3 または 4 であり、(3) R₁ は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のチオアルコキシ、2 ~ 4 個の炭素原子のカルボアルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルカ

ノイル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-およびジ-アルキルアミノ(それぞれのアルキルは同一または異なっており 1 ~ 4 個の炭素原子を有するものである)、1 ~ 4 個の炭素原子のカルボアルコキシアミド、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルスルフィニル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルスルホニル、フェニルからなる群から選択されたものでありそして b が 1 である場合は R₁ は隣接環炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する -(CH=CH-CH=CH)- であつてもよく、(4) R₅ は水素、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシ、2 ~ 4 個の炭素原子のカルボアルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたは隣接炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する -(CH=CH-CH=CH)- でありそして(5) R₆ は 6 ~ 20 個の炭素原子のアルキル、

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$ または $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$

(式中 n は 0 ~ 4 でありそして R_4 は場合によつては 2 ~ 6 位において低級アルコキシカルボニル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシを有するカルボアルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシまたはチオアルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のフェンアルコキシ、アミノ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルを有するモノアルキルおよびジアルキルアミノ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルカノイルアミノ、カルボキシル、ベンゾ、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のヒドロキシアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルカノイル、ニトロ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルカンスルホンアミドによつて置換されていてもよいフェニルであり、そして X は水素または 1 ~ 4 個の炭素原子の低

級アルキルである。

- 2) y が 1 である前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。
- 3) y が 2 である前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。
- 4) $\text{N}-(4-(2-(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{エチル})\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メチルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 5) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メトキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 6) $\text{N}-(4-(2-(3,4\text{-ビストリメチルシロキシフェニル})\text{エチル})\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-フェニルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 7) $\text{N}-(4-(2-(3,4\text{-ジメトキシフェニル})$

$\text{エチル})\text{フェニル})-3\text{-ヒドロキシ}(1,1'\text{-ビフェニル})-4\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

- 8) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メチルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 9) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-3\text{-ヒドロキシ}-(1,1'\text{-ビフェニル})-4\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 10) $4\text{-クロロ}-\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 11) $4-(4-(2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル})\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メトキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

- 12) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}(1,1'\text{-ビフェニル})-3\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 13) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-4\text{-ヒドロキシ}(1,1'\text{-ビフェニル})-3\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 14) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-3\text{-ヒドロキシ}-(1,1\text{-ビフェニル})-4\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 15) $5\text{-ブromo}-\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 16) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

- 17) 5-ブロモ-N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 18) 4-クロロ-N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 19) 4-クロロ-N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 20) 5-クロロ-N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 21) N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 22) N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 23) N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 24) N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 25) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル)-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 26) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル)-3,4-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 27) N-(4-テシルフェニル)-2,6-ジヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 28) N-(4-(2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル)フェニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 29) N-(4-テシルフェニル)-3,4-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 30) N-(4-テシルフェニル)-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 31) N-(4-(2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル)フェニル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 32) N-(4-(2-(2-クロロフェニル)エチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-2-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 33) N-(4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)フェニル)-1-ヒドロキシ-2-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 34) N-(4-n-テシルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-アミノベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 35) その塩酸塩である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 36) 3,5-ジクロロ-N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 37) N-(4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)

エチル)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-クロロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

38) N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

39) N-[4-{2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-4-クロロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

40) N-[4-{2-(4-クロロフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-4-クロロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

41) 3-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

46) 4-クロロ-N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

47) N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

48) N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

49) N-[4-{2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-ベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

50) N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-3-クロロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

範囲第2項記載の化合物。

42) N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-3-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

43) N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

44) N-[4-{2-(1,1'-ビフェニル)-4-イルエチル}フェニル]-2-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

45) N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-1-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-ベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

51) N-(4-テシルフェニル)-3-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

52) N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ-5-クロロ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

53) N-メチル-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

54) N-[4-{2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル}フェニル]-2-ヒドロキシ- α -

オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

- 55) N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 56) N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 57) N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 58) 3-クロロ-N-[4-(2-(3,4-ジヒド

ロキシフェニル)エチル)フェニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

- 59) 3-クロロ-N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 60) 3-クロロ-N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 61) 5-アミノ-N-(4-テシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

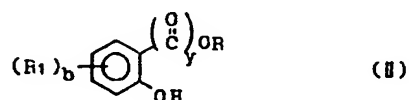
62) その塩酸塩である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

63) N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N,4-ジメチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。

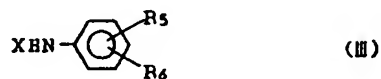
64) N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-メチル- α -オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

65) N-[4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンズアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

66) 式



(式中、 R_1 、 b および y は前述した通りでありそして R は低級アルキルまたはフェニルである)の化合物を式



(式中、 X 、 R_5 および R_6 は前述した通りである)の化合物と反応せしめることからなる前記特許請求の範囲第1項記載の化合物の製法。

67) 薬学的に許容し得る担体と一緒にした前記特許請求の範囲第1項記載の化合物の治療的に有効な量からなる薬学的組成物。

68) 前記特許請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することからなるアレルギー

または免疫炎症疾病にかかった哺乳動物のアレルギーまたは免疫炎症疾病の治療方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、リボキシゲナーゼ酵素活性の生成物またはロイコトリエンの作用が病理学的疾病の一因となる病気の治療に使用される新規な化合物、薬学的組成物および該化合物の使用方法に関するものである。本発明は、また、選択された新規な中間体に関するものである。本発明の新規な2-ヒドロキシベンズアミドおよびN-置換-2-ヒドロキシ- α -オキシ-ベンゼンアセトアミドは、リボキシゲナーゼ阻止剤であつて、喘息、アレルギー、心臓血管疾病、片頭痛および免疫炎症疾病の治療に有用な活性を与える。

更に詳しくは、本発明は、以下に定義されるような式(I)を有するある新規な2-ヒドロキシ

ナーゼの作用から誘導される生成物を包含する。

ロイコトリエン B₄、C₄、D₄ および E₄、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸、5-ヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸、および、12-ヒドロキシエイコサテトラエン酸のようなリボキシゲナーゼ経路生成物は炎症として認識されている疾病およびアレルギーおよび免疫応答に関係する。

これらのリボキシゲナーゼ生成物は、多形核白血球遊走または化学走性、リソゾーム酵素遊離および顆粒減少 (degranulation) の高度に強力な立体特異的誘導物質であることが判つた。更に、これらの生成物は、血管および肺動脈組織のような平滑筋の収縮を誘起しそしてトロンボキサン A₂ およびプロスタサイクリンのような追加的な炎症発生物質の発生を誘起する。リボキシゲナーゼ生成物は、また、血管拡張剤プロ

ベンズアミドおよび新規な2-ヒドロキシ- α -オキシ-ベンゼンアセトアミド、新規な2-ヒドロキシベンズアミドおよび新規な2-ヒドロキシ- α -オキシ-ベンゼンアセトアミドを含有する薬学的組成物、および、リボキシゲナーゼ酵素活性の生成物またはロイコトリエンの反応が病理学的疾病の一因となる病気の治療または軽減に該化合物を使用する方法に関するものである。リボキシゲナーゼ酵素は、アラキドン酸カスケードの一部である。

アラキドン酸は、生理学的に活性なエイコサノイド族に対する生物学的プレカーサーとして役立つ。これらは、プロスタグランジン-B および-F 化合物、トロンボキサンおよびプロスタサイクリンの級のようなシクロオキシゲナーゼの作用から誘導される生成物およびヒドロキシ- およびヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸およびロイコトリエンのようなリボキシゲ

スタノイドおよび他のメジエーターと相互作用して炎症応答の増強または増幅を招く。

ロイコトリエンおよびヒドロキシ- およびヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸は、多くの疾病の発病において大きな役割をはたす。これらの化合物はリウマチ様関節の滑液、乾癬患者の皮膚、炎症結腸組織および高度な量で虚血性心筋組織中に見出される。これらの化合物は、また、アレルギーおよび喘息疾病のメジエーターである。

本発明による化合物および薬学的組成物は、リボキシゲナーゼまたはロイコトリエンの生合成または生化学的作用を阻止しそしてそれ故に、発病がロイコトリエンおよび他のリボキシゲナーゼ-誘導生成物の生成に関係する多数の疾病の治療または軽減に有用である。これらのリボキシゲナーゼ阻止剤は、白血球の浸潤、組織-

消化リゾソーム酵素の遊離および平滑筋組織の透過性および収縮状態の変化から生ずる組織損傷および炎症の防止を助ける。

本発明によるこのようなリボキシゲナーゼ-阻止化合物および薬学的組成物が有用である具体的な疾病は、アレルギー、喘息、関節炎、乾癬および座瘡を包含する皮膚病、炎症、炎症腸疾病、苦痛および心筋虚血および梗塞、アンギナ、不整脈、発作およびアテローム性動脈硬化症を包含する心臓血管疾患を包含する。

CA50:16715で調査したH. ジュレス等[J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 45巻277~281頁(1956年)]による3-, 4-および5-フェニルサリシルアミドの誘導体は、フェニルサリシルアミドのフェニル部分にフェニル置換分を有する選択されたフェニルサリシルアミドを記載しておりそしてその結果本発明とは異なつて

アルキルを有するモノ-およびジ-アルキルアミノ、1~4個の炭素原子のカルボアルコキシアミド、1~4個の炭素原子のアルキルスルフィニル、1~4個の炭素原子のアルキルスルホニルおよびフェニルからなる群から選択されたものでありそしてbが1である場合はR₁はまた隣接炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する-(CH=CH-CH=CH)-であつてもよく、

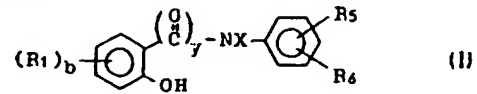
(4) R₅は水素、1~4個の炭素原子のアルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシ、2~4個の炭素原子のカルボアルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたは隣接炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する-(CH=CH-CH=CH)-であり、

(5) R₆は(a) 6~20個の炭素原子のアルキル、(b) -CH=CH-R₄、(c) -(CH₂)_nCOR₄または(d) -(CH₂)_n-R₄〔式中nは0~4でありそしてR₄は場合によつては2~6位において低級アルコキシカルボニ

いる。

本発明の化合物の薬学的に許容し得る酸および塩基付加塩もまた本発明の範囲に包含される。

本発明は、式(II)



の化合物およびその薬学的に許容し得る塩に関するものである。

式中、

(1) yは1または2であり、

(2) bは0、1、2、3または4であり、

(3) R₁は1~4個の炭素原子のアルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシ、1~4個の炭素原子のチオアルコキシ、2~4個の炭素原子のカルボアルコキシ、1~4個の炭素原子のアルカノイル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、1~4個の炭素原子の同一または異なる

アルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシを有するカルボアルコキシ、1~4個の炭素原子のアルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシまたはチオアルコキシ、フェニルアルコキシ、アミノ、1~4個の炭素原子のアルキルを有するモノアルキルまたはジアルキルアミノ、2~6個の炭素原子のアルカノイルアミノ、カルボキシル、ハロゲン、ヒドロキシ、1~4個の炭素原子のヒドロキシアルキル、1~4個の炭素原子のアルカノイル、ニトロまたは1~4個の炭素原子のアルカンスルホンアミドによつて置換されていてもよいフェニルである〕であり、

(6) Xは水素または1~4個の炭素原子の低級アルキルである。

式(II)の一群の好適な化合物は、R₁が水素であり、yが1であり、R₅がHでありそしてR₆が6~20個の炭素原子のアルキルまたは-(CH₂)_nR₄

〔式中 n は 2 でありそして R_4 は場合によつてはカルボキシル、1～4 個の炭素原子のカルボアルコキシ、塩素、1～4 個の炭素原子のアルコキシ、ヒドロキシまたはフェニルによつて置換されていてもよいフェニルである〕である化合物またはその薬学的に許容し得る酸または塩基付加塩を包含する。

式(II)の他の群の好適な化合物は、 R_1 が水素であり、 y が 2 であり、 R_5 が水素またはベンゾ基であり、 R_6 が 6～20 個のアルキルまたは $-(CH_2)_n-R_4$ 〔式中 n は 2 でありそして R_4 は場合によつては低級アルコキシカルボニル、カルボキシル、カルボアルコキシ(但しアルコキシは 1～4 個の炭素原子を有す)、1～4 個の炭素原子のアルコキシ、ヒドロキシによつて置換されていてもよいフェニルである〕である化合物またはその薬学的に許容し得る酸または塩基付

タル) - 2 - ヒドロキシ - α - オキソベンゼンアセトアミド、

$N - \{4 - \{2 - (3,4 - \text{ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\} \text{フェニル}\} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{メトキシベンズアミド}$ 、

$N - \{4 - \{2 - (3,4 - \text{ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\} \text{フェニル}\} - 2 - \text{ヒドロキシ} - N,4 - \text{ジメチルベンズアミド}$ 。

本発明は、また、薬学的に許容し得る担体と一緒にした前述した式(II)を有する化合物の有効量からなる薬学的組成物に関するものである。この有効量は、リボキシゲナーゼ作用の阻止によつて多くの疾病を治療または軽減するのに有用な量である。これらの疾病は、リボキシゲナーゼ作用によつて起る発病について容易に認識されそして具体的に前述した通りである。

このように、本発明によれば、疾病の治療ま

加塩を包含する。

このように、式(II)の好適な化合物は次の通りである。

$N - \{4 - \{2 - (3,4 - \text{ジメトキシフェニル})\text{エチル}\} \text{フェニル}\} - 2 - \text{ヒドロキシ} - \alpha - \text{オキソ} - \text{ベンゼンアセトアミド}$ 、

$N - \{4 - \{2 - (3,4 - \text{ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\} \text{フェニル}\} - 2 - \text{ヒドロキシ} - \alpha - \text{オキソ} - \text{ベンゼンアセトアミド}$ 、

$N - \{4 - \{2 - (3,4 - \text{ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\} \text{フェニル}\} - 2 - \text{ヒドロキシ} - \text{ベンズアミド}$ 、

$N - \{4 - \{2 - (3,4 - \text{ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\} \text{フェニル}\} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{メチルベンズアミド}$ 、

$N - \{4 - \{2 - (3,4 - \text{ジヒドロキシフェニル})\text{エチル}\} \text{フェニル}\} - 3 - (1,1 - \text{ジメチルエ}$

たは経減を必要とするヒトを包含する哺乳動物に、前述した式(II)を有する化合物または組成物の前述した疾病の治療に対する有効量を投与する方法が提供される。

抗喘息および抗アレルギー活性は、広範囲な症候を有する過敏症反応に対する治療方法を提供する。例えば、これらの症候は、皮膚炎、催涙、鼻排泄、咳、くしゃみ、嘔気、嘔吐、下痢、呼吸困難、苦痛、炎症およびひどい場合においてはアナフィラキシーショックおよび循環性ショックを包含する。これらの症候は、気管支喘息、季節花粉症(例えば枯草熱)、アレルギー鼻炎、蕁麻疹、アレルギー結膜炎、食物アレルギーおよびアナフィラキシー様反応にかかったヒトならびに他の動物に見出される。

同様に、式(II)の化合物の活性は、心臓血管病特に虚血および心筋梗塞に対する治療方法を提

供する。心臓血管病を有する患者の症候は、心臓血管病を示唆する病歴、一般的な物理的外観および正常な外観からの詳細な偏差を有する患者に対する特殊な診断によつて判る。このような病気は、また、ヒトならびに哺乳動物に見出される。病気の症候は、The Merck Manual 14版(1982年)に広く記載されている。

更に、式(I)の化合物によつて片頭痛および炎症に対する治療方法が提供される。これらの目的に対して治療を必要とする症候は、また、特にヒトの片頭痛および(または)ヒトならびに他の動物の炎症に対して容易に判る。

薬学的組成物は、不活性の薬学的担体を有する本発明の式(I)の化合物およびその塩から製造される。組成物は固体または液体である。

通常の医師または獣医は、前述した症候を示す患者を容易に決定することができる。選択さ

れる化合物の有効なしかし非毒性の量が治療に使用される。通常の医師または獣医は、疾病の進行を防止または阻止する化合物の有効量を容易に決定しそして処方することができる。そのようなやり方において、医師または獣医は、はじめに比較的低い使用量を使用し、その後最高の応答が得られるまで投与量を増大することができる。

式(I)を有する本発明の化合物の初期使用量は、通常経口的に1日当たり10mg~2g好適には経口的に1投与量当たり10~500mgの範囲にありそして必要に応じて1日につき1~4回与えられる。他の投与形態を使用する場合は、相当する投与量が投与される。

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る酸付加塩および(または)塩基塩を形成することができる。塩基塩は、金属またはアミン例えばア

れる投与方法とは無関係に、本発明の化合物は、製薬技術者に知られている在来の方法によつて薬学的に許容し得る使用形態に処方される。

化合物は、錠剤、カプセル、ピル、粉剤または顆粒のような経口的単位使用形態で投与することができる。化合物は、また、坐剤またはブジーのような形態で直腸的または腸内的に投与することができる。化合物は、また、製薬技術者に知られている形態を使用して非経口的(例えば皮下的、静脈内的または筋肉内的)に投与することができる。化合物は、また、直接患部に導入(例えば点眼剤の形態でまたは吸入によつて)することができる。喘息または紅斑のようなアレルギーおよび炎症性皮膚病(乾癬)の治療に対しては、本発明の化合物は、また、軟膏、クリーム、ゲルなどの形態で局所的に投与することができる。

ンモニウム、アルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンを使用して形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。適当なアミンの例は、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルフルカミンおよびプロカインである。

薬学的に許容し得る酸付加塩は、有機酸および無機酸を使用して形成される。

塩形成に対する適当な酸の例は、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、グルコン酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、アルギニンなどである。塩は、在来の方法で遊離塩基形態をモノまたはジ塩などを生成させるのに十分な量の所望の酸と接触させること

ルキルまたはフェニルである)のエステルおよび式(II)の所望のアニリンを反応せしめることによつて達成できる。テトラヒドロフランのような不活性有機溶剤が反応において使用されるそして反応は氷浴を使用して10分乃至2時間氷浴温度に維持する。例えば、K.W. ヤング等の発表 [*Tetrahedron Letters* 1791頁(1970年)]を参照されたい。

スキームI(B)によれば、式(II₁) (式中R₁およびbは前述した通りである)の化合物の僅かに過剰をアルゴン下において24~240℃好適には140~210℃で約2~5時間式(II)の化合物とともに加熱する。

更に、式(II)の化合物は、スキームI(C)に示した方法によつて製造することができる。この方法においては、テトラヒドロフランなどのような非プロトン性溶剤中において式(II₂)の化合物

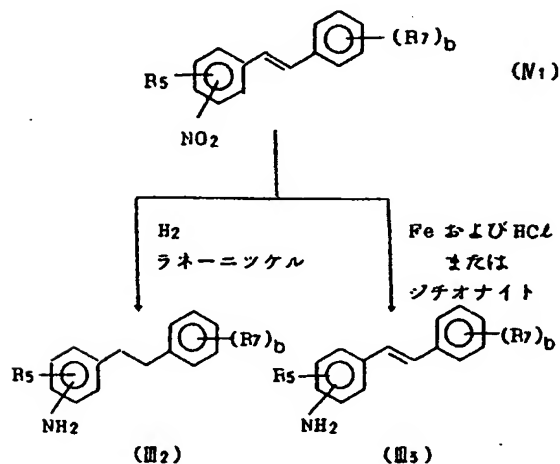
の僅かに過剰を式(III)の化合物と反応させる。

前記の一般的記載の特殊な変化は、例えば、適当な条件を使用した三臭化硼素、臭化水素酸またはトリメチルシリルアイオダイドによる相当するメトキシ基の処理による式(I) (式中R₄は場合によつて少なくとも1個のヒドロキシ基により置換されていてもよいフェニルを包含する)の化合物の製造を包含する。好適な溶剤は、ジクロロエタンまたはジクロロメタンである。例えば、エーテルの開裂の調査に対しては、また、M.V. パットおよびS.U. クルカルミ: *Synthesis* (4) 249頁(1983年)を参照されたい。

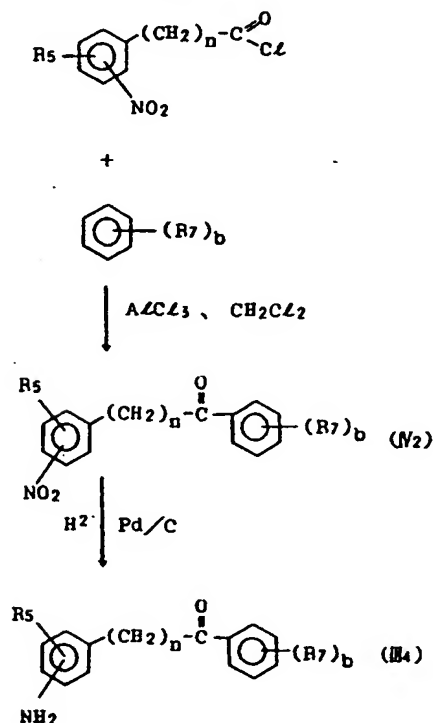
R₆が6~20個の炭素原子のアルキルである式(III)の中間体は、既知であるかまたは当業者によつて容易に製造することができる。しかしながら、R₆が-CH=CH-R₄および-(CH₂)_n-R₄または-(CH₂)_nCOR₄である式(III)の新規な中間体

は、それぞれスキームIIIまたはIVにおいて(III₂)、(III₃)および(III₄)について説明した合成順序によつて製造される。

スキーム III

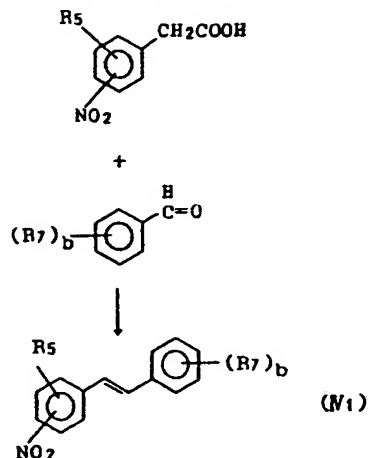


スキーム IV



更に詳しくは、式(N1)(式中R7はR4について前述したようなフェニルに対する任意の置換分であり、bは0~5の整数でありそしてR5は前述した通りである)の化合物は、P. ファイブアーおよびS. セルギースカヤ：Ber. 44:1109(1911年)によつて説明されている方法と類似したスキームⅡに示された方法で製造される。

スキームⅡ



を実験なしにパラジウム/炭素触媒上で式(N2)の化合物にH₂を接触水素添加することによつて得られる。スキームⅣは式(N2)を有する中間体プレカーサーを水素添加して(Ⅲ4)を得る反応を示す。前述したようなR5およびR7を有する式(N2)の化合物は、タドコド等：J. Karntack Univ 3巻78~80頁(1958年)によつて説明されている既知のフリーデル-クラフツァシル化法に類似した方法で製造される。

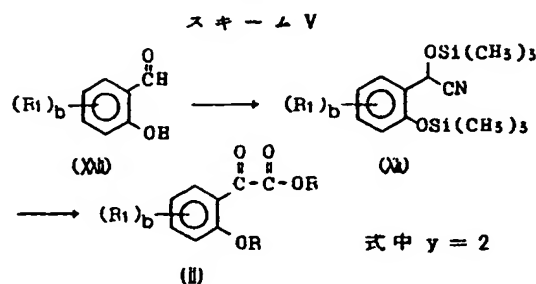
R1、bおよびRが前述した通りでありそしてyが1である式(Ⅲ)の中間体は、既知であるかまたは当該技術において知られている方法と類似した方法によつて合成される。R1、bおよびRが前述した通りでありそしてyが2である式(Ⅲ)の中間体は、一般に、不活性雰囲気中で約0℃~+25℃好適には0~10℃で約4~12時間微量の沃化亜鉛の存在下で式(Ⅲ0)のサリシル

式(N1)の化合物の次の還元は、H₂およびラネーニッケルまたは鉄および塩酸またはジチオナイトによつて達成してそれぞれ式(Ⅲ2)または式(Ⅲ3)(式中R7およびR5は前述した通りである)の化合物を生成させる。還元は、試薬に対して知られている範囲の条件下で実施される。この還元に対して知られている条件範囲内でのラネーニッケルを使用した接触水素添加による(N1)の還元は、ニトロ部分および前記式(Ⅲ)の化合物のR4の定義の-CH=CH-R4中の炭化水素鎖の不飽和の両方を還元して式(Ⅲ2)の化合物を生成する。鉄およびHClまたはジチオナイトによる(N1)の還元は、ニトロ部分を選択的に還元する。

式(Ⅲ4)(式中R5およびR7は前述した通りである)の中間体化合物は、パラジウム/炭素触媒とともにH₂を使用する水素添加に対して知られている条件内の条件を使用してまたは不合理

アルデヒド型化合物をトリメチルシリルシアナイドと反応せしめることによつて製造される。サリチルアルデヒドの処理は、ショワルターおよびヘスケル：J. Heterocyclic Chem. 18巻367頁(1981年)の説明に類似している。予めヘキサメチルジシラザンを不活性雰囲気下約0℃でn-ブチルリチウム1当量乃至僅かに1当量以上の量で処理しそしてその後処理したヘキサメチルジシラザンを約10°で10~30分攪拌しそして次に少なくとも-78℃に冷却したヘキサメチルジシラザンに、式(Ⅲ)によつて示されるような(R1)_b置換分を有する得られたα,2-ビストリメチルシロキシベンゼンアセトニトリルを20~30分にわたつて1当量の割合で加える。α,2-ビストリメチルシロキシベンゼンアセトニトリルと処理攪拌したヘキサメチルジシラザンの混合物を更に1時間攪拌する。低級ア

ルキル好適にはメチルまたはエチルクロロホルメートを混合物に加え、撈拌しそして次に加温する。スキーム V を参照されたい。



X が低級アルキルである式(II)の化合物は、既知方法に類似した方法工程によつて製造することができる。

ある状況下においては、前述した方法における中間体の N または O を既知の適当な保護基で保護することが必要である。このような適当な保護基および脱保護基の導入および除去は、有機化学の技術においてよく知られている。例え

ある状況下においては、2 個の異なる保護基を、他方を残しながら一方を選択的に除去することができるような異なる保護基で保護することが必要である。ベンジルおよび *tert*-ブチルジメチルシリル基がこの方法で使用される。ベンジルは接触水素化分解によつて除去されそして *tert*-ブチルジメチルシリルは例えばテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオライドとの反応によつて除去される。

本発明の化合物の製造について記載した方法においては、保護基の必要性は一般に有機化学の技術に精通せし者によつてよく理解されそして従つて特別明確には説明しないけれども適当な保護基の使用は、必然的にさきのスキームの方法に暗に含まれている。

前述した反応の生成物は、抽出、蒸留、クロマトグラフィー処理などのような従来の手段に

ば、J.F.W. マックオミ-編集(1973年 ニューヨーク)の“有機化学における保護基” 43 ff、95 ff 頁、J.F.W. マックオミ-: Advances in Organic Chemistry 3 巻 191~281 頁(1963年)、R.A. ボルソナス: Advances in Organic Chemistry 3 巻 159~190 頁(1963年)および J.F.W. マックオミ-: Chem. & Ind. 603 頁(1979年)を参照されたい。

適当な保護基の例は、ベンジル、*tert*-ブチルジメチルシリル、エトキシエチルなどである。NH 含有部分の保護は、本発明の化合物の製造について記載した若干の方法に対して必要である。適当な脱保護基は、ベンジル、トリフエニルメチル、トリアルキルシリル、トリクロロエチルカルバメート、トリクロロエトキシカルボニル、ビニルオキシカルバメートなどである。

よつて単離される。

前述した式(II)の化合物の塩は、適当な塩基または酸を化学量論的相当量の式(II)の酸フェノールまたは N 塩基化合物と反応せしめて薬学的に許容し得る塩を得ることによつて製造される。

6~20 個の炭素原子のアルキルなる語は、ヘキシル、ヘプタール、オクタール、ノニル、デシル、ドデシルなどおよびその異性体のような前記数の炭素原子を有するすべての有枝鎖状または非有枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。

1~4 個の炭素原子のアルコキシなる語は、酸素原子を通してもとの基体の分子残留部分に結合したメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシおよびその異性体を意味する。1~4 個の炭素原子のチオアルコキシは硫黄を通して結合していることを除いて同じである。

1~4 個の炭素原子を有するモノアルキル-

またはジアルキル-アミノなる語は、窒素原子を通してもとの基体分子残留部分に結合した1～4個の炭素原子の前述したような1または2個のアルキル基を意味する。

1～4個の炭素原子のアルカノイルなる語は、カルボニル基を通してもとの基体分子残留部分に結合した1～4個の炭素原子の前述したような有枝鎖状または非有枝鎖状のアルキルを意味する。

1～4個の炭素原子のヒドロキシアルキルなる語は、1～4個の炭素原子の前述したようなアルキル基を通してもとの基体分子残留部分に結合したヒドロキシである。

2～6個の炭素原子のアルカノイルアミノなる語は、アミノ基を通してもとの基体分子残留部分に結合したペンチルまたはヘキシル及びその異性体を包含する前述したようなアルカノイ

ルを意味する。

1～4個の炭素原子のアルコキシを有するカルボキシアルコキシなる語は、アルキルがもとの基体分子残留部分に結合されているエステル基の酸素原子に結合した1～4個の炭素原子の前述したようなアルキルを意味する。

ハロゲンは、弗素、塩素、臭素、沃素またはトリフルオロメチルを意味する。

1～4個の炭素原子のカルボアルコキシアミドは、アミノ基を通してもとの基体分子残留部分に結合しているウレタン基の酸素原子に結合した1～4個の炭素原子の前述したようなアルキルを意味する。

“アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルは、それぞれ、スルフィニルおよびスルホニル基を通してもとの基体分子残留部分に結合したアルキルである。

本発明を更に以下の代表的例によつて説明する。このような例は、本発明をこれらの例に限定することを意味するものではない。

1. 式(N)の化合物の製造

A. 式(N)の化合物についてスキームⅡを参照されたい。

製造 A

1,2-ジメトキシ-4-(2-(4-ニトロフェニル)エテニル)ベンゼン(スキームⅡを参照されたい。式(N1)、式中R7は1,2-ジメトキシでありそしてR5は水素である)

20gの窒素-充填フラスコ中のp-ニトロフェニル酢酸272g(15モル)および3,4-ジメトキシベンズアルデヒド249g(15モル)の混合物を水蒸気浴上で60℃(反応混合物の温度)に加熱する。ピペリジン(150ml, 129g, 152モル)を温反応混合物に15分にわたつて少量

づつ加える。ピペリジン約50mlを添加した後、おだやかな発熱が起きそして反応混合物の温度が外部加熱なしに95℃に上昇する。水蒸気浴を加熱マントルで置換しそして混合物を15分にわたつて加熱還流し次に110～120℃に4時間保持する。反応混合物を70℃に冷却しそしてメタノール500mlを加えながらはげしく攪拌する。混合物を氷中で冷却した後、形成した沈殿を濾過し、新鮮なメタノール10g中で攪拌しそして再濾過する。融点132～134℃のオレフィン生成物219g(収率51%)を得る。

製造 B

1,2-ジクロロ-4-(2-(4-ニトロフェニル)エテニル)ベンゼン(スキームⅡを参照されたい。式(N)、式中R7は1,2-ジクロロでありそしてR5は水素である)

p-ニトロフェニル酢酸(125g, 0.69モル)

および 3,4-ジクロロベンズアルデヒド(121g、0.69モル)から製造Aに記載した操作によつて製造した。融点197~199℃の生成物70g(収率35%)が得られた。

適当な出発物質を使用して前記製造に見出される方法と同様な方法によつて、次の化合物を製造した。(スキームⅡを参照されたい。)

製造 C

4-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル](4'-ピフェニル)、融点238~239℃。

製造 D

1-メトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]-2-(フェニルメトキシ)ベンゼン、融点139~144℃。

製造 E

1,2-ジメチル-4-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン、融点113~115℃。

1,2-ジメトキシ-4-[2-(2-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン、融点134~137℃。

製造 L

1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン

p-ニトロフェニル酢酸(29.2g、161ミリモル)および3,4-ジベンジルオキシベンズアルデヒド(51.9g、163ミリモル)をピペリジン(16ml)と混合しそしてジーンスタークトラップ下で3時間加熱する。生成物をメタノールから再結晶せしめて融点138~141℃の1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン36.0g(51%)を得る。B、式(N₂)の化合物についてスキームⅣを参照されたい。

製造 M

N-[2-メトキシ-5-[(4-ニトロフェニル)アセチル]フェニル]アセトアミド(スキームⅣを参照されたい。式(N₂)、式中R₁は2-

製造 F

1,3-ジメトキシ-5-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン、融点145~146℃。

製造 G

2-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ナフタレン、融点168~170℃。

製造 H

1,2,3-トリメトキシ-5-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン、融点192~195℃。

製造 I

1,2-ジメトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン、融点143~145℃。

製造 J

2,4-ジメトキシ-1-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼン、融点107~110℃。

製造 K

ル)アセチル]フェニル]アセトアミド(スキームⅣを参照されたい。式(N₂)、式中R₁は2-メトキシおよびアセトアミドであり、nは1でありそしてR₅は水素である)

無水のAlCl₃(36g、270ミリモル)およびCH₂Cl₂ 50mlの混合物を水浴中で0℃に冷却する。2-アセチルアニシジン(33g、200ミリモル)を攪拌混合物に加える。CH₂Cl₂ 130ml中の4-ニトロフェニルアセチルクロライド39.9g(200ミリモル)の溶液を徐々に冷却した反応混合物に加える。反応混合物を0℃で0.75時間攪拌しそして室温で22時間攪拌する。反応混合物を水800mlおよび濃塩酸40mlの混合物に注加しそして125時間攪拌し次にCH₂Cl₂で抽出する。CH₂Cl₂抽出液を蒸発して暗色の油状残留物を得、これをMeOHから結晶化せしめて黄色の固体28g(52%)を得る。更にMeOH

から再結晶せしめて純粋な生成物を得る。融点 200~203℃。

適当な出発物質を使用して製造Mに見出される方法と同様な方法で、次の式 (N₂) の化合物を製造した。

製造 N

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)プロパノン、融点126~132℃。

製造 O

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-ニトロフェニル)ブタノン、融点109~112℃。

II. 式 (II) の化合物の製造

A. 式 (II₂) および (II₃) の化合物についてスキーム III を参照されたい。

製造 1

4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(スキーム III を参照されたい。

製造された1,2-ジクロロ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン623g(0.21モル)およびラネーニッケル触媒20gの混合物を、65 psigのH₂圧下で20時間水素添加する。触媒を濾過によつて除去しそして母液を蒸発する。残留物をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶せしめてアミン生成物49g(収率87%)を得る。融点73~75℃。

適当な出発物質を使用して製造1および2に見出される方法と同様な方法で式 (II₂) の次の化合物が製造される。

製造 3

4-[2-(1,1'-ビフェニル)-4-イルエチル]ベンゼンアミン、融点109~111℃。

製造 4

4-[2-(2-ナフチレン)エチル]ベンゼンアミン、融点123~125℃。

式 (II₂)、式中R₇は3,4-ジメトキシでありそしてR₅は水素である)

N,N-ジメチルホルムアミド200ml中の前配製造Aで製造された1,2-ジメトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン19.4g(0.068モル)および10% Pd/C 触媒0.20gの混合物を55 psigのH₂圧下で16時間水素添加する。触媒を濾過によつて除去しそして母液を蒸発する。残留物をメタノールから再結晶せしめてアミン生成物123g(収率70%)を得る。融点116~117℃。

製造 2

4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]ベンゼンアミン(スキーム III を参照されたい。式 (II₂)、式中R₇は3,4-ジクロロであり、bは2でありそしてR₅は水素である)

テトラヒドロフラン935ml中の前配製造Bで

製造 5

4-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点152~154℃。

製造 6

4-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点49~51℃。

製造 7

4-[2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl、融点135~136℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼンは前配製造Iにおけるようにして製造した。

製造 8

4-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点56~58℃。

出発物質2,4-ジメトキシ-1-[2-(4-ニ

トロフェニル)エテニル]ベンゼンは、前記製造Jにおけるようにして製造した。

製造 9

4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点91~93℃。

出発物質1,2,3-トリメトキシ-5-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼンは、前記製造Hにおけるようにして製造した。

製造 10

4-[2-(3,5-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl、融点155~157℃。

出発物質1,3-ジメトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 11

4-[2-(2-クロロフェニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl、融点208~211℃。

ベンゼンアミン、融点58~60℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-4-[2-(2-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼンは、前記製造Kにおけるようにして製造した。

製造 15

N-[2-メトキシ-5-[(4-アミノフェニル)エチル]フェニル]アセトアミド、融点135~140℃。

出発物質N-[2-メトキシ-5-[(4-ニトロフェニル)エテニル]フェニル]アセトアミドは、製造A~Kの方法に類似した方法で製造した。

製造 16

4-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]ベンゼンアミン、融点54~57℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-4-[3-(4-ニトロフェニル)プロプ-2-エニル]ベンゼンは、前記製造A~Kに類似した方法で製造した。

出発物質2-クロロ-1-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 12

4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl、融点171~173℃。

出発物質2-メチル-1-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 13

4-[2-(4-ブトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点58~59℃。

出発物質4-ブトキシ-1-[2-(4-ニトロフェニル)エテニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 14

2-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]

製造 17

4-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)ブチル]ベンゼンアミン、融点97~100℃。

出発物質1,2-ジメチル-4-[4-(4-ニトロフェニル)ブト-3-エニル]ベンゼンは、前記製造A~Kに類似した方法で製造した。

B. R_4 が、 $-(CH_2)_n-R_4$ (式中nは1または2である)である式(III)の化合物の他の製造方法は、次の通りである。

製造 18

4-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]アニリン

水酢酸(100ml)、20% Pd/C 触媒(0.5g)および3,4-ジメトキシ-4'-ニトロベンゾフェノン[タドコド、クルカルニおよびナルガンD: J. Karnatak Univ 3巻78~80頁(1958年)](5.4g、1.88ミリモル)の混合物を、52psiで

約5時間水素添加する。

濃 H_2SO_4 (1.1 ml) および更に20% Pd/C (0.5 g) を加えそして5当量が消費されるまで (21.2時間) 水素添加をつづける。酢酸カリウム (2 g, 2.0ミリモル) を混合物に加えそして触媒をセライトを通して伊過によつて除去する。伊液を濃 HCl (1.7 ml) で酸性にし、真空濃縮して残留油を得そして10% HCl (400 ml) に溶解する。この酸性溶液を Et_2O (2×400 ml) および CH_2Cl_2 (1×100 ml) で洗滌しそして次に Na_2CO_3 で塩基性にする。水性フラクションを CH_2Cl_2 で抽出しそして CH_2Cl_2 抽出液を Na_2SO_4 で乾燥する。揮発性溶剤を真空蒸発して粗製の油状生成物 4.4 g (96%) を得る。このものは放置によつて結晶化する。カラムクロマトグラフィー処理によつて分析用のアミンを得る。収量 1.58 g (35%)。融点 101~104℃

D. 式(III)の化合物上の保護された置換分について

製造 20

4-(3,4-トリメチルシリルオキシフェニル)アニリン

4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アニリン (3.439 g, 0.15モル) およびヘキサメチルジシラザン (2.42 g, 0.15モル) の混合物を、窒素下においてワックス浴中で120~160℃に3.75時間加熱して暗色の油状残留物を得る。これをシリカゲル (160 g) 上でクロマトグラフィー処理する。クロロホルムで溶離して次の工程に対して満足な純度の油状生成物 (4.71 g, 84%) を得る。

製造 21

4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン

C. 式(III)の化合物の塩

製造 19

アセテート塩としての4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点 216~218℃。

製造1で製造した4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アニリン 20 g (78ミリモル) および48% 臭化水素酸 300 ml の混合物を、窒素下において還流下で7時間そして室温で一夜撹拌する。得られた沈殿を集め、エーテルで洗滌しそして1N NaOH に再溶解する。溶液を氷酢酸で酸性にしてpH 6にしそして得られた沈殿を粗生成物として集める。 H_2O それから MeOH から再結晶せしめてアセテート塩としての4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]ベンゼンアミンを得る。収量 13.4 g (76%)。融点 216~218℃

1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン (10 g, 22ミリモル) をメタノール (50 ml)、THF (100 ml) に溶解しそして $Ru-Ni$ (1.5 g) と反応させる。19.5℃における 512 psi の存在下での還元は、4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン 5.9 g (60%) を与える。融点 97~101℃。

製造 22

N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン

4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン (4.5 g, 11ミリモル) を蟻酸 (0.51 g, 11ミリモル) を含有するトルエン (75 ml) に溶解しそして2時間還流する。反応混合物を蒸発乾涸しそして残留物をトルエンから再結晶せしめてN-ホルミル-4-[2-

(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン4.7g(97%)を得る。融点119~122℃。

製造 23

N-メチル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン

LAH(0.25g、6.5ミリモル)を不活性雰囲気下で乾燥THF(20ml)に加え、次に~4℃(氷/水浴)に冷却する。N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(2.9g、6.5ミリモル)を乾燥THF(20ml)に溶解しそしてカニューレを経てLAH/THF懸濁液に滴加する。反応混合物を、不活性雰囲気下周囲温度で20時間撹拌する。水(0.25ml)次で15%NaOH(0.25ml)そして最後に水(0.75ml)を反応混合物に加える。混合物を伊過し、エーテル0.5容量でうすめそして有機

物を塩水で洗滌し次に乾燥(Na_2SO_4)する。濃縮して、更に使用するのに十分な純度のN-メチル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン1.9g(70%)を得る。融点61~65℃。

製造 24

N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン

4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミノ(9.9g、38.9ミリモル)を蟻酸(5.0g、108モル)を含有するトルエン(125ml)に溶解しそして1時間還流する。反応混合物を室温に冷却しそして蒸発乾固する。残留物をトルエンから再結晶せしめて融点128~130℃のN-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン1.10g(82%)を得る。

製造 25

N-メチル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン

LAH(1.2g、3.16モル)を不活性雰囲気下において乾燥THF(35ml)に加えそして次に約4℃に冷却(氷/水浴)する。N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(9.0g、3.15モル)を乾燥THF(35ml)に溶解しそしてカニューレを経てLAH/THF懸濁液に滴加する。反応混合物を周囲温度で20時間撹拌する。水(1.2ml)次で15%NaOH(1.2ml)そして最後に水(3.6ml)を加える。混合物を伊過しそして伊液をエーテル0.5容量でうすめ、塩水で洗滌し、乾燥(Na_2SO_4)しそして濃縮して融点82~84℃のN-メチル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン6.8g(79%)を得る。

Ⅱ. 式(Ⅱ)の化合物の製造

製造 Ⅰ

2,2,7-トリメチル-4H-1,3,2-ベンゾジオキサシリン-4-オン(スキームⅠ(b))を参照されたい。式(Ⅱ)の化合物(式中 R_1 はメチルである)

CHCl_3 (30ml)中の4-メチルサリチル酸(5.0g、33ミリモル)の溶液を、アルゴン下で撹拌する。ピリジン(8.0ml、99ミリモル)次でジクロロジメチルシラン(4.0ml、33ミリモル)を加えそして混合物を加熱還流する。25時間後に、更にピリジン(1ml、12ミリモル)およびジクロロジメチルシラン(0.5ml、4ミリモル)を加えそして還流を更に30分づつける。次に混合物を冷却しそして溶剤を減圧下で除去する。残留物をペットエーテルで処理し、伊去しそしてペットエーテルで5回すすぐ。伊

液を蒸発して次の反応に対して十分純粋な生成物(4.2g)を得る。融点67~72℃。

製造 II

工程 I

5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリル(スキームV式(XD))

5-クロロサリチルアルデヒド(1215g, 77.6ミリモル)、トリメチルシリルシアナイド(1694g, 170.7ミリモル)および炭化亜鉛(2g)の混合物を、アルゴン雰囲気下において0℃で4時間攪拌する。次に混合物を一夜(12時間)周囲温度に加温する。粘稠な油を真空蒸留して56%の収量で5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]-ベンゼンアセトニトリルを得る。沸点120~122℃/0.27mmHg。

工程 II

有機抽出液を洗滌(飽和塩化アンモニウム溶液次いで塩水)し、乾燥(硫酸ナトリウム)し次に濃縮して残留物を得る。残留物をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解する。トリエチルアミン弗化水素酸塩(5.93g, 48.99ミリモル)を加え、そして溶液を0℃で90分攪拌する。次に溶液を濃縮しそしてジクロロメタンに再溶解する。有機溶液を洗滌(1%塩酸次いで塩水)し、乾燥(硫酸ナトリウム)しそして濃縮して油3.62gを得る。クロマトグラフィー処理(キーセルゲル60、ジクロロメタン)は明るい黄色の油としてエチル5-クロロ-2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセテート(0.82g)を与える。

製造 III

製造II、工程Iの操作に従つて、 α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリルを製造した。沸点103~104℃/1.8mmHg。

エチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-2-オキソベンゼンアセテート

ヘキサメチルジシラザン(3.11g, 19.27ミリモル)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解しそしてアルゴン雰囲気下で0℃に冷却する。ローブチルリチウム(23M, 8.4ml, 19.27ミリモル)を加えそして溶液を10℃で20分攪拌しそして-78℃に冷却する。このときに、前記工程Iで製造した5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]-ベンゼンアセトニトリル(600g, 18.35ミリモル)を30分にわたつて加える。更に1時間攪拌した後、クロロ蟻酸エチル(195ml, 20.19ミリモル)を滴加する。溶液を1時間攪拌しそして次に90分にわたつて10℃に上昇させる。内容物を飽和塩化アンモニウム溶液に注加することによつて反応混合物を冷却し次でジクロロメタン中に抽出する。

収率86%。

製造 IV

製造II、工程IIの操作に従つて、エチル2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセテート(70%)を製造した。

製造 V

7-(1,1-ジメチルエチル)-2,3-ベンゾフランジオン(ツワネンブルグ、シンセシス624頁(1976年)(スキームICを参照されたい。化合物(II2))

2-第3級ブチルフェノール(15g, 0.1ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(0.5g)の混合物をジクロロメタン300ml中で窒素下で攪拌する。塩化オキサリル(20ml, 0.22モル)を滴加し次に混合物を加熱還流する。10時間後に、混合物を冷却しそして溶剤を減圧下で除去する。残留物を1,2-ジクロロエタン100

ℳにとりそして窒素下において1.2-ジクロロエタン300ℳ中の塩化アルミニウム(40g、0.3ミリモル)の懸濁液に滴加する。室温で20時間後に、混合物をすべての固体が溶解するまで水で徐々にうすめる。有機層を分離しそして分子ふるい上で乾燥しそして溶剤を蒸発してシロップを得、これをクロロホルムにとりそしてシリカゲルの短カラムを通して伊過する。伊液を減圧下で処理せしめて溶剤を除去して次の反応に対して十分な純粋なシロップとして生成物(9.8g)を得る。

N. Yが1である式(I)の化合物の製造

例 1

N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド

ジクロロメタン(50ℳ)中の4-メトキシ

サリチル酸(100g、5.95ミリモル)、4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(153g、5.95ミリモル)、およびジシクロヘキシルカルボジイミド(123g、5.95ミリモル)の混合物を、周囲温度で12時間撹拌する。不溶性ジシクロヘキシル尿素を伊過によつて除去しそして伊液を濃縮して固体残留物2.63gを得る。残留物のクロマトグラフィー処理(メルクキーゼルゲル60、19:1のクロロホルム-酢酸エチル)は、N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド(0.89g、40%)を与える。2-プロパノールからの再結晶化後の融点146~148℃。

例2~7は、例1の方法によつて製造されそして第1表に要約する通りである。

例 8

N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド

メタノール(30ℳ)中のN-[4-[2-(3,4-ビストリメチルシリルオキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド(0.65g、1.24ミリモル)の溶液に、濃塩酸7滴を加える。次に溶液を10分40~50℃に加熱する。揮発性物を除去して白色の固体0.491gを得る。再結晶(2-プロパノール)せしめてN-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド(0.42g、90%)を得る。融点179~180℃、195~196℃(二重融点)。

例 9

第 1 表
Yが1であり、R₅が水素であり、bが1でありそしてR₁およびR₆が表に示した通りである式(I)の化合物

例	R ₁ の位置				R ₆	収率	融点(℃)
	3	4	5	6			
2	H	OCH ₃	H	H	4-[p-デシル]	47%	116~117
3	H	OCH ₃	H	H	4-[2-(3,4-ビストリメチルシリルオキシフェニル)エチル]	21%	
4	H	Ph	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	20%	190~192
5	H	CH ₃	H	H	4-[p-デシル]	27%	141~142
6	H	Ph	H	H	4-[p-デシル]	25%	154~156
7	H	Cl	H	H	4-[p-デシル]	13%	159~160

Ph はフェニルである。

N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキシ
-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

0~5℃に冷却した4-デシルアニリン(307g、1314ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液(不活性雰囲気下)に、n-ブチルリチウム(23M、1314ミリモル)を加える。深色の溶液を10分攪拌し、その後3-フェニルサリチル酸メチル(100g、438ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加える。

温度を30分にわたって25℃に上昇させる。内容物を10%塩酸(100ml)に注加することによつて反応混合物を冷却する。有機物を酢酸エチル中に抽出し、10%塩酸で洗滌し、乾燥(硫酸)し次に濃縮して粗製固体を得る。クロマトグラフィー処理(キーセルゲル60、ジクロロメタン)によつて、N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]



-3-カルボキサミド(169g、90%)が得られる。融点74~75℃。

同様にして、例10~20が例9の方法によつて製造されるそしてそれらの化合物は第2表に示される通りである。

第 2 表

yが1であり、R₅が水素であり、bが1でありそしてR₁およびR₆が表に示した通りである式(I)の化合物

例	R ₁ の位置				R ₆	収 率	融点(℃)
	3	4	5	6			
10	H	H	Ph*	H	4-(n-デシル)	90%	179~180
11	H	Ph	H	H	4-(n-デシル)	35%	155~157
12	H	H	Br	H	4-(n-デシル)	74%	172~174
13	H	H	H	H	4-(n-デシル)	45%	94~95
14	H	H	Br	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	76%	154~156

15	H	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	80%	166
16	H	H	Cl	H	4-(n-デシル)	80%	165
17	H	H	CH ₃	H	4-(n-デシル)	73%	127~128
18	NO ₂	H	H	H	4-(n-デシル)	79%	101~102
21	H	H	NO ₂	H	4-(n-デシル)	87%	137~138
22	CH ₃	H	H	H	4-(n-デシル)	71%	90~91
23	Cl	H	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	45%	125
24	Cl	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	63%	175~177
25	H	H	H	OH	4-(n-デシル)	38%	121~123
26	H	Me	H	H	4-[2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-エチル]	82%	170
27	Cl	Cl	H	H	4-(n-デシル)	81%	154~155
28	Cl	H	H	H	4-(n-デシル)	73%	124
29	H	CH ₃	H	H	4-[2-(3,4-ジメチルオキシフェニル)エチル];N-メチル	71%	非結晶性
30	3,4				4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]	61%	160~164
31	3,4				4-2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	37%	166~168

例 32

N-(4-n-デシルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-アミノベンズアミド塩酸塩
N-(4-n-デシルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(890mg、2.23ミリモル)およびラネーニッケル(200mg)のメタノール(75ml)溶液を、計算量の圧力変化がみとめられるまで周囲温度で攪拌する。溶剤を除去して所望のN-(4-n-デシルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-アミノベンズアミド塩酸塩831mgを得る。dc=240~245℃。

例 33




3,5-ジクロロ-N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド
アルゴン雰囲気下において、ジイソプロピルアミン(159ml、1.131ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を、0℃に冷却する。


n-ブチルリチウム(2.3M、4.9ml、1.131ミリモル)を加え、その後溶液を更に10分撹拌する。次にn-デシルアニリン(2.64g、1.131ミリモル)を加えそして溶液を周囲温度で15分撹拌する。3,5-ジクロロサリチル酸メチル(100g、4.52ミリモル)のテトラヒドロフラン(925ml)溶液を加えそして得られた溶液を周囲温度で45分撹拌する。次に、内容物を10%塩酸(100ml)に注加しそしてジエチルエーテル中に抽出する。有機溶液を10%塩酸で洗滌し、乾燥(硫酸ナトリウム)しそして濃縮して残留物3.47gを得る。2-プロパノール/水から再結晶せしめて3,5-ジクロロ-N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド(1.32g、69%)を得る。融点90~91℃。

同様にして表3に示した例34~42の化合物が製造される。

第 3 表

yが1であり、R₅が水素であり、bが1であり、Xが水素でありそしてR₁およびR₆が表に示した通りである式(1)の化合物

例	R ₁ の位置			R ₆	収率	融点(℃)
	3	4	5			
34	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	44%	166~167
35	H	NO ₂	H	4-(n-デシル)	40%	180~181
36	H	Cl	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	34%	203~204
37	H	Cl	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	57%	214~215
38	4,5			4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	38%	201~202
39	3,4			4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	48%	179~180
40	3,4			4-[2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]*	39%	196~198

41	5,6		4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	74%	148~150
42	H	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]		170



例 43

4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(100g、180ミリモル)の酢酸エチル：メタノール(1：1、40ml)溶液に10% Pd/C(200mg)を加える。混合物を水素雰囲気(1気圧)下で12

時間撹拌する。触媒を濾過(セラライト®)によって除去しそして次に母液を濃縮して粗製物質740mgを得る。フラッシュクロマトグラフィー処理(SiO₂、95：5のCHCl₃：MeOH)によつて4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド660mg(97%)を非結晶性の半固体として得る。

例 4 4

4 - クロロ - N - [4 - [2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

4 - クロロ - N - [4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド (0.50 g, 1.21 ミリモル) のジクロロメタン (40 ml) 溶液を、アルゴン雰囲気下で -78℃ に冷却する。三臭化硼素 (ジクロロメタン中の 1.0 M 溶液、5.5 ml、5.5 ミリモル) を加えそして混合物を -78℃ で 4 時間次いで周囲温度で 2 時間攪拌する。次に、溶液を -20℃ に再冷却しそして水 (5.5 ml) で冷却する。混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、その後更に水 (10 ml) を加える。伊過によつて、4 - クロロ - N - [4 - [2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシベ

202℃。

例 4 6

N - [4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンズアミド

2,2,7 - トリメチル - 4 H - 1,3,2 - ベンゾジオキサシリン - 4 - オン (2.0 g, 1.0 ミリモル) および 4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エチル] ベンゼンアミン (2.5 g, 1.0 ミリモル) を使用して例 4 5 に記載したようにして製造する。メタノール / DMF から再結晶せしめて純粋な生成物 (1.9 g) を得る。融点 162 ~ 164℃。

例 4 7

N - [4 - [2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

N - [4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル)

ンズアミド (0.42 g, 91%) を得る。メタノール / 水からの再結晶化後の融点は 229 ~ 231℃ である。

例 4 5

N - [4 - [2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルベンズアミド

2,2,7 - トリメチル - 4 H - 1,3,2 - ベンゾジオキサシリン - 4 - オン (2.0 g, 1.0 ミリモル) および 4 - [2 - [3,4 - ビス [(トリメチルシリル) オキシ] フェニル] エチル] ベンゼンアミン (3.0 g, 8 ミリモル) の混合物をアルゴン下で 180℃ に加熱する。3 時間後に、混合物を冷却し、ペンタンとともにすりつぶしそして伊過する。集めた固体をペンタンで数回すすぎそして乾燥する。イソプロパノールから再結晶せしめて純粋な生成物 (1.4 g) を得る。融点 201 ~

ル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミドから例 4 4 に記載した方法によつて製造する。水 / 2 - プロパノールから再結晶せしめて生成物を得る。融点 156 ~ 158℃。

例 4 8

N - [4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エチル] フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミドキシレン (30.0 ml) 中の 2 - アセトキシベンゾイルクロライド (6.5 g, 0.033 モル) および 4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エチル] ベンズアミン (6.5 g, 0.025 ミリモル) の混合物を、室温で攪拌しそして次に透明な溶液が形成したときに 2 時間加熱回流する。溶剤を真空下で蒸発除去しそして油を CH₂Cl₂ にとり、重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄しそして乾燥する。塩化メチレンを溜去する。残留油を熱イソジプロピルエーテルに溶解してアセテート勝

導体を得、これをろ過によつて除去する。母液を蒸発して油を得る。この粗製油をメタノール(150ml)および1N NaOH 溶液(50ml)に溶解しそして2時間加熱還流する。反応混合物を濃縮し、冷水でうすめそして次に生成物が析出したときに4N HCl(30ml)で酸性にする。粗生成物をメタノールから再結晶せしめて分析用試料(1.9g)を得る。融点149~151℃。

例 49

N - (4 - デシルフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレンカルボキサミド

4 - (n - デシル)アニリン 4.7g(0.020モル)を加えながら、窒素雰囲気下でジメチルスルホキシド25ml中の50%水素化ナトリウム/鉱油1.0g(0.021モル)の懸濁液を、冷水中で冷却する。混合物を室温で1時間攪拌する。次に混合物を3 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレン -

カルボン酸メチルエステル2.0g(0.0099モル)で15分にわたつて少量づつ加えて処理する。更にジメチルスルホキシド50mlを加えそして混合物を室温で45時間攪拌する。反応混合物を氷/水500gに加えそして4.0N塩酸で酸性にする。ゼラチン様沈殿をろ過しそして水(300ml)およびジクロロメタン(100ml)の間に分配する。層を分離しそして水性層を新鮮なジクロロメタン(2×150ml)で洗浄する。合した有機層を水(1×250ml)、1.0N塩酸(2×250ml)および再び水で洗浄する。有機層を乾燥(無水の硫酸ナトリウム)しそして蒸発する。残留物を水性2 - プロパノールから再結晶せしめてアミド生成物1.4g(収率35%)を得る。更に前述したように再結晶せしめて分析的に純粋な試料を得る。融点171~173℃。

V Yが2である式(II)の化合物の製造

例 50

N - [4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル)エチル]フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - α - オキソ - ベンゼンアセトアミド

アルゴン雰囲気下において、4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(250g、9.72ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を、0℃に冷却する。n - ブチルリチウム(2.3M、4.2ml、9.72ミリモル)を加えそして得られた溶液を15分攪拌する。エチル5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - α - オキソベンゼンアセテート(0.74g、3.24ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加え、その後溶液を30分にわたつて周囲温度に加熱する。次に、内容物を5%塩酸(100ml)に注加しそして酢酸エチルで抽出する。有機抽出液を10%重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄し、次に、

乾燥(硫酸ナトリウム)しそして濃縮して粗製固体1.51gを得る。クロマトグラフィー処理(キーゼルゲル60、ジクロロメタン)せしめてN - [4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル)エチル]フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - α - オキソベンゼンアセトアミド(0.86g、61%)を得る。融点128~130℃。

例 51

N - メチル - N - [4 - (2 - (3,4 - ジメトキシフェニル)エチル)フェニル] - 2 - ヒドロキシ - α - オキソ - ベンゼンアセトアミド

例50の操作によつて、N - メチル - N - 4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミンおよびエチル2 - ヒドロキシ - α - オキソ - ベンゼンアセテートから22%の収率でN - メチル - N - [4 - [2 - (3,4 - ジメトキシフェニル)エチル]フェニル] - 2 -

-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセトアミドを製造した。

例 52

N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

乾燥テトラヒドロフラン中の2,3-ベンゾフランジオン〔フリースおよびフアフエンドルフ: Ber 45巻156頁(1912年)、バレンチン、チトフ、ミューラーおよびライヒスタイン: Helv. Chim. Acta. 20巻883頁(1937年)〕(10g, 0.0675モル)および4-(2-(4-アミノフェニル)エチル)-1,2-ジメトキシベンゼン(15.6g, 0.0606モル)の混合物を、窒素下において暗所で室温で18時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器上で減圧下35℃以下で除去しそして得られた固体をテトラヒドロフラン-

得る。融点165~167℃。

例 54

N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

ジクロロメタン10ml中の7-(1,1-ジメチルエチル)-2,3-ベンゾフランジオン(1.0g, 5ミリモル)および4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(1.0g, 4ミリモル)の溶液を、室温で48時間攪拌する。溶剤を蒸発しそして残留物をエーテル/ヘキサンから結晶化せしめる。アセトニトリルから再結晶せしめて純粋な生成物(1.0g)を得る。融点143~144℃。

例 55

N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)

エタノールから再結晶して明るい黄色の固体22.2g(90.6%)を得る。融点124~125℃。

例 53

N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

乾燥テトラヒドロフラン中の2,3-ベンゾフランジオン(4.56g, 0.0307モル)および1,2-ベンゼンジオール、4-[2-(4-アミノフェニル)エチル](7.05g, 0.0307モル)の混合物を、窒素下において暗所で室温で19時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器上で減圧下50℃以下で除去しそして得られた固体をシリカゲル(260g)上のカラムクロマトグラフィー処理によつて精製する。酢酸エチルで溶離して固体10.7gを得る。氷冷下アセトニトリルから再結晶せしめて明るい黄色の固体6.9g(59.6%)を

ル)エチル]フェニル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセトアミド

ジクロロメタン30ml中の7-(1,1-ジメチルエチル)-2,3-ベンゾフランジオン(3.7g, 18ミリモル)および4-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-1,2-ベンゼンジオール(3.4g, 15ミリモル)の混合物を室温で24時間攪拌する。溶液をエーテルでうすめそして伊過する。伊液を減圧蒸発してシロップとして生成物を得る。これは実際に結晶化する。エーテル/ペントエーテルから再結晶せしめて純粋な生成物(2.0g)を得る。融点138~149℃。

例53に記載した方法によつて第4および5表の化合物を製造した。

第4表

Yが2であり、bが1であり、R₁が水素であり
りそしてR₅およびR₆が表に示した通りである式
(I)の化合物

例	R ₅	R ₆	融点(°C)	収率(%)	再結晶溶剤
56	3-Cl	4-Cl	138~140	67	テトラヒドロフ ラン/アセトニ トリル
57	H	4-Cl	145~146	69	テトラヒドロフ ラン/アセトニ トリル

第5表

例	化 合 物	融点(°C)	特 徴
58	3-クロロ-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-α-オキシ-ベンゼンアセトアミド	140~142	深黄色の固体
59	3-クロロ-N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-α-オキシ-ベンゼンアセトアミド	163~164	綿毛状の灰白色の固体
60	3-クロロ-N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-α-オキシ-ベンゼンアセトアミド	125	黄色の固体

した培地-EMEM中に懸濁しそして1000gで再
遠心処理してアセトンペンタン粉末の製造に使
用される白血球を含有するペレットを得る。

アセトン-ペンタン粉末は、ヒト血小板リポ
キシゲナーゼに対して報告されている操作の変
形法を使用して製造される。シーゲル等の「抗
炎症薬剤に感受性のリポキシゲナーゼおよび12
-L-ヒドロパーオキシ-5-エイコサテトラ
エン酸ペルオキシダーゼによるアラキドネート
代謝」[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:308
(1980年)]およびD.P. フラチおよびV.R. ブロ
ウンの「ヒト血小板リポキシゲナーゼの新規な
製造」[Biochem. Biophys. Acta 663:361
(1981年)]を参照されたい。前述したように
して製造した軟脂を0.154M NaClを含有するpH
7.4の冷却0.1Mトリス緩衝液5~7容量に再
懸濁する。懸濁液を13,300gで4℃で10分

5-クロロ-4,6-ジメチル-2,3-ベンゾ
フランジオンの製造方法は、R. ストールおよび
E. ネーベル: Ber 59巻1216頁(1921年)によ
つて記載されている方法と同様な方法である。

リポキシゲナーゼ酵素の阻止剤またはロイコ
トリエンまたは他の関連した生化学作用の拮抗
物質としての本発明の化合物の有用性は、種々
な標準薬理学的試験操作における化合物の有効
性によつて証明される。それぞれの操作の説明
は次の通りである。

ヒト白血球リポキシゲナーゼ試験(LDA-H)

通常の篤志家から全血を集めそして3800g
で1~6℃で4分間冷凍遠心機中で回転する。
軟脂を手で分離しそして冷却した0.83% NH₄Cl
で2度洗浄しそして1000RPMで4℃で10分間
遠心処理する。白色細胞を6%アガンマヒト血
清、トリシン緩衝剤およびネオマイシンを補給
間遠心処理する。得られたペレットを保持し、
冷アセトン5容量に再懸濁し、13,300gで再
遠心処理しそして冷ペンタン5容量に再懸濁す
る。ペンタン懸濁液を13,300gで10分間遠
心処理してペレットを得、これを定期的粉末化
を行いながら真空下で冷時乾燥する。乾燥した
粉末は、-88℃で貯蔵するときは数週間安定で
ある。

酵素貯蔵溶液は、次の方法で製造される。ア
セトン-ペンタン粉末約15mgを冷却トリス緩
衝液(0.1M, pH7.4)4mlに懸濁し、5分放置し
そして十分に均質化する。均質液をそれぞれ15
秒間3回超音波処理し、冷却トリス緩衝液(0.1
M, pH7.4)で7mlに希釈しそして13,300gで
60分4℃で遠心処理する。上澄液を保持し
、そして冷却トリス緩衝液(0.1M, pH7.4)で全
量10mlにうすめて貯蔵酵素溶液を得る。更に、

以下に記載した試験における最適の酵素反応速度を定着させるために必要に応じて2～50倍の希釈を行う。

基質溶液は、20%のエタノールを含有するpH9.0の0.1Mトリス緩衝液中のアラキドン酸またはリノール酸の100μMまたは1.0μM濃度で製造される。

酵素反応は、234nmにおける共役ジエン生成物の発現を分光光度法で追跡する。反応は、ギルホードモデル2600分光光度計を使用して24℃で監視する。それぞれの試験は1.0mlの全量を使用しそして容易に測定できる初期反応速度を与えるために基質、トリス緩衝液(0.1M、pH9.0)、2%エタノールおよび十分な量の酵素を含有する。反応に対する阻止剤の効果は同一条件下における比較対照反応方法と比較する。通常行われているように、反応を開始するため

クレアー(ボストン、MA)から得た。0.9% NaCl中の6%デキストラン-70は、カッターラポラトリーズ(パークレー、CA)から得た。

白血球の調製

少なくとも5日間如何なる薬剤も受けていない通常の成人からの新鮮な血液を静脈穿刺を使用してコンミュニティーリサーチクリニック(WL/PD)によつて得そしてヘパリン処理したバキューターナー管に集める。集められた血液のそれぞれ100mlにデキストラン溶液(3%デキストロースを含有する0.9%塩化ナトリウム中の6%デキストラン-70)25mlを加えそしてこれをプラスチックシリンダー中でおだやかに混合する。この混合物を室温で少なくとも90分放置する。次に白血球および血小板に富んだ上部層を注意深く50mlのプラスチック管中に傾倒分離しそしてIEC遠心分離機およびローター

に基質を添加する前に本発明のそれぞれの化合物を酵素とともに5分間培養する。阻止は、反応速度を比較対照の50%に減少するのに必要な化合物のモル濃度としてIC₅₀として示す。ヒト白血球における標準参照剤と比較した5-リポキシゲナーゼ阻止剤としてのそれぞれの化合物の評価(5L0A1)

この試験の目的は、ヒト白血球5-リポキシゲナーゼの阻止剤としてのそれぞれの化合物の活性度を評価せんとするものである。

アラキドン酸およびカルシウムイオノホアール(Calcium ionophore) A23187はシグマ(St. ルイス、MO)から得た。シリカゲルプレートGFはアナルテク(ニューアーク、DE)から得た。アラキドン酸(1-¹⁴C)および5-HETE(³H)、5(S)-ヒドロキシ-6-トランス、8,11,14-ジスエイコサテトラエン酸はニューイングランドヌ

ンバー269(約600rpm)で8分約100×gで遠心処理する。上澄液を捨てそしてペレットを0.87%塩化アンモニウム10ml中に正確に2分再懸濁する。この操作は、完全に不純化赤血球を溶解する。次に10分の遠心分離によつて白血球を分離する。ペレットを、PBS(塩化ナトリウム7.1g、Na₂HPO₄ 1.15g、KH₂PO₄ 0.2gおよびKCl 0.2g/l)20ml中の懸濁および前述したような遠心分離によつて3回洗浄する。最終ペレットを、0.87mM CaCl₂を含有するPBS中に懸濁する。次に細胞の生存をトリパン青排除法を使用して調べそして90%以上であることが判つた。

5-リポキシゲナーゼ酵素試験

懸濁液(0.98ml)中の白血球細胞を試験化合物を使用しまたは使用することなしに振盪水浴中で37℃で5分培養する。この時間において、

細胞懸濁液 1 ml 当り 17 μ l の混合物 (100 mM アラキドン酸 1 μ l、0.05 μ Cl 14 C-アラキドン酸 5 μ l、1 mM カルシウム イオノホアール A23187 10 μ l (1)) を製造する。この混合物を加えそして培養を 5 分待つ。反応を無水エタノール 4 容量を添加することによつて中止しそして混合物を 30 分水中に維持する。柔毛状の沈殿を約 37,000 \times g における 2 分間の遠心処理 (ベックマン装置ローターナンバー 40) によつて分離する。アルコール抽出液を窒素の流れ下で乾涸しそして残留物を無水エタノール 100~200 μ l に溶解する。この場合において、遠心分離によつて濁りを除去する。一部分 (25~50 μ l) を 20 \times 20 cm シリカゲル TLC プレート上に適用しそして次の溶剤系即ちジエチルエーテル、石油エーテル (20~40 $^{\circ}$ C)、酢酸 (50:50:1 v/v) を使用して展開する。1 cm のばらばらの帯域を

ロトコールは以下に記載する通りである。

新鮮なヘパリン処理したまたは EDTA 処理したヒト血液および等張の生理学的食塩水中の 6 % デキストラン - 3 % デキストロースを、血液 1.0 ml 当りデキストラン溶液 0.25 ml の比で混合する。この期間中、血漿をプラスチックピペットでナルゲンス管に除去する。

血漿をベックマン Td-5 冷凍遠心機上で 800 rpm (125 K_g) で遠心分離して血小板 (上澄液に残る) を除去する。白血球および赤血球からなるペレットを室温で 0.87 % 塩化アンモニウム 10 ml で 4 分処置して赤血球を溶解する。4 分の終りに、細胞を pH 7.4 の磷酸塩緩衝液 2 \times 容量でうすめそして 10 分遠心分離する。細胞を磷酸塩緩衝液で 3 回洗浄する。容易に再懸濁しないペレット細胞物質を洗浄中にすてる。この物質は血小板 (12-リボキシゲナーゼ活性)

TLC プレートから削りそしてミニ-バイアルに移す。メタノール (0.5 ml) を加えてシリカゲルに吸着された放射能を溶解しそしてシンチレーション液体 (H.P. ベックマン) 5 ml を加えそしてバイアルを液体シンチレーション計数装置で計算する。 3 H-HETE の試料を形成した 5-HETE の確認のために使用する。試験ならびに比較対照試料中の全放射能を標準に合わせそしてそれに従つて存在する 5-HETE の量を計算する。

IC₅₀ 値は、比較対照に比較して 5-HETE の形成の 50 % 阻止を起す試験剤の濃度として定義されそして濃度 - 応答曲線の検査によつて測定される。

単離されたヒト白血球を使用する 5-リボキシゲナーゼ試験 (5LOA₂)

ヒト白血球における 5-HETE の形成は、5-リボキシゲナーゼ活性の測定値とみなされる。プ

を含有する。

洗浄後、細胞をカルシウム 1.0 mM およびマグネシウム 0.5 mM を含有する磷酸塩緩衝液に再懸濁する。計算後、細胞を 1 ml 当り白血球 1.5 \times 10⁷ にうすめる。

それぞれのポリプロピレン反応管に、pH 7.4 の Ca-Mg 磷酸塩緩衝液中の白血球 0.48 ml、DMSO に溶解した試験化合物 1~5 μ l および緩衝液または比較対照管に対して DMSO を加える。

管を 37 $^{\circ}$ C で 5 分予備培養する。

次の成分 20 μ l 即ち 20 mM アラキドン酸 0.5 μ l - 最終濃度 = 20 μ M、5 mM カルシウム イオノホアール A23187 1 μ l - 最終濃度 = 10 μ M および緩衝液 18.5 μ l を加えることによつて反応を開始する。

反応を 5 分進行させそして次に pH 8.0 の 0.5 mM 氷冷トリス緩衝液 0.5 ml を加えることによつ

て中止する。管を氷上で10分冷却しそして次に酢酸エチル全量35mlで3回抽出する(3mlを除去する)。

この管をこの点において貯蔵することができる。延長された貯蔵に対しては、管を窒素で充填しなければならない。

酢酸エチルをソルバールスピード-バク(Borvall Speed-Vac)を使用して蒸発する。残留物をエタノールに溶解する。管は、また、この点において窒素下-20℃で貯蔵することができる。

エタノール溶液の一部を5-HETE定量のためにHPLC系に注入する。

HPLC系は、HP85コンピュータを有するヒューレット-パッカード(Hewlett-Packard) 1040A UV分光光度計からなる。注入は、ウォーターズWISP 710Bを使用して自動的に行う。ポンプはスペクトラフィジックス(Spectra Physics)

SP8700である。ピークは、ヒューレット-パッカード3390Aインテグレーターで測定する。RP C-18カラムを使用する。溶剤系はインクラテックであつて、溶剤はメタノール70%-0.01M酢酸ナトリウム30%でありそして1.0ml/分でポンプ送付される。流れを、5-HETE定量のために235nmで監視する。15cmのアルテックヌクレオシル(Alltech Nucleosil) C-18 5μmカラムを使用して、約16分の試料回転時間を与える。

比較対照に因して5-HETEの形成の50%阻止を起す試験剤の量としてIC50を計算する。

それぞれの試験の頭字語の記号によつて示される前述した操作によつて試験した場合、前述した式(1)の種々な化合物は、第6表に示されるような試験したもつとも高い投与量で活性を示す。

第6表

	濃度(μ)		阻止%	
例 49				
5LOA	5.00	E* -6	11.6	
	2.00	E -5	17.9	
LDAH	2.50	E -5	0.0	
例 52				
5LOA	5.00	E -6	50.0	IC50
LDAH	1.84	E -7	50.0	IC50
例 53				
5LOA	3.38	E -6	50.0	IC50
LDAH	1.70	E -5	50.0	IC50
例 48				
5LOA	4.20	E -6	50.0	IC50
	3.50	E -6	50.0	IC50
LDAH	2.50	E -5	0.0	
例 47				
LDAH	2.50	E -5	0.0	
例 46				
5LOA	5.00	E -7	50.0	IC50
5LOA2	1.69	E -6	50.0	0
LDAH	1.40	E -5	50.0	0
例 54				
5LOA	1.00	E -5	6.5	
	2.00	E -5	6.0	
	4.00	E -5	14.5	
LDAH	2.80	E -7	50.0	IC50

	濃度(μ)		阻止%	
例 55				
5LOA	7.10	E -6	50.0	IC50
	8.17	E -6	50.0	IC50
LDAH	3.90	E -6	50.0	IC50
例 2				
5LOA	1.00	E -5	11.3	
	4.00	E -5	13.3	
例 8				
5LOA	7.10	E -6	50.0	IC50
例 7				
5LOA	4.00	E -5	18.9	
	1.00	E -5	16.4	
LDAH	2.80	E -6	50.0	IC50
例 12				
LDAH	2.50	E -5	0.0	
例 13				
5LOA	1.00	E -4	+ 1.3	
	1.00	E -4	+ 12.2	
LDAH	2.50	E -5	0.0	
例 36				
LDAH	2.50	E -5	0.0	
例 37				
LDAH	5.45	E -7	50.0	IC50
例 34				
5LOA	3.92	E -5	50.0	IC50
例 38				
LDAH	2.50	E -5	0.0	

	濃度 (M)			阻止 %	
例 9					
SLOA	5.00	E	-6	6.5	
	1.00	E	-5	20.9	
	2.00	E	-5	21.3	
	1.00	E	-4	+ 9.6	
	1.00	E	-4	+ 3.3	
例 45					
SLOA	5.00	E	-6	32.9	
	2.00	E	-5	46.0	
例 56					
SLOA	5.00	E	-6	5.0	
	2.00	E	-5	13.3	
	5.00	E	-6	+18.4	
	1.50	E	-5	+20.3	
	2.50	E	-5	+ 2.5	
例 57					
SLOA	5.00	E	-6	4.6	
	1.00	E	-5	7.2	
	2.00	E	-5	5.0	
例 35					
SLOA	5.00	E	-6	1.7	
	2.00	E	-5	6.0	
例 21					
SLOA	2.08	E	-5	50.0	IC50
例 22					
LDAH	6.80	E	-7	50.0	IC50
例 60					
LDAH	1.20	E	-4	50.0	IC50

	濃度 (M)			阻止 %	
例 23					
LDAH	4.10	E	-6	50.0	IC50
例 25					
LDAH	8.00	E	-5	0.0	
例 26					
SLOA	5.00	E	-6	0.6	
	2.00	E	-5	7.6	
LDAH	2.40	E	-5	50.0	IC50
例 32					
SLOA	1.00	E	-4	16.4	
	1.00	E	-4	11.5	
例 43					
SLOA	5.30	E	-6	50.0	IC50
例 51					
SLOA	1.11	E	-5	50.0	IC50
例 42					
SLOA2	5.00	E	-6	21.1	
	2.00	E	-5	30.9	

記号 E - 数値は $\times 10^{10}$ を意味する。

従つて、本発明はまた、薬学的に許容し得る担体と一緒にした前述した式(I)の化合物の抗疾病的に有効な量からなる前述した疾病の一つを治療するための薬学的組成物を包含する。

更に、本発明は、疾病にかかった哺乳動物に適当な単位使用形態の前述した式(I)を含有する相当する薬学的組成物を経口的または非経口的に投与することからなる疾病にかかったヒトを包含する哺乳動物の前述した疾病の一つを治療する方法を包含する。

本発明の化合物から薬学的組成物を製造する場合、不活性の薬学的に許容し得る担体は固体または液体である。固体形態の製剤は、粉剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カンシーおよび坐剤を包含する。固体担体は、稀釈剤、風味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用し得る1種またはそれ以上の物質であり得る。それは、また、封入物質であつてもよい。粉剤においては、担体は微細な活性化化合物と混合される微細な固体である。錠剤においては、活性化化合物を適当な割合で必

要な結合性を有する担体と混合しそして所望の形状または大きさに圧搾する。粉剤および錠剤は、好適には活性成分5または10乃至約70%含有する。適当な固体担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトーズ、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルローズ、ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、低融点ワックス、ココアバターなどである。“製剤”なる語は、活性成分(他の担体と共にまたは他の担体なしに)が担体によつてかこまれそしてこの担体が活性成分と一緒になつたカプセルを与えるような封入物質と活性化化合物との処方を包含するよう企図するものである。錠剤、粉剤、カンシーおよびカプセルは、経口投与に適した固体の使用形態として使用することができる。

坐剤の製剤においては、脂肪酸グリセリドの混合物またはココアバターのような低融点ワックスをはじめに融解しそして活性成分を攪拌などによつてその中に均質に分散する。次に融解した均質な混合物を在来のサイズの型に注入し、冷却しそしてそれによつて固化させる。

液状形態の製剤は、溶液、懸濁液および乳濁液を包含する。例えば、例として非経口注射用の水または水性プロピレングリコール溶液をあげることができる。液状製剤は、また、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液として処方することもできる。経口的使用に適した水溶液は活性成分を水に溶解しそして必要に応じて適当な着色剤、風味剤、可溶化剤および濃化剤を加えることによつて製造される。経口的使用に適した水性懸濁液は微細な活性成分を粘稠物質例えば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロ

使用の部分で低温度（例えば冷却下）に維持することが好適である。液状形態に変換すべく企図した固体形態の製剤は、活性物質のほかに風味剤、着色剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、濃化剤、可溶化剤などを含有することができる。液状形態の製剤を製造するために利用される液体は、水、等張水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどのならびにこれらの混合物である。通常、利用される液体は投与方法に因して選定される。例えば、大なる量のエタノールを含有する液状製剤は非経口的使用に対して不適當である。

好適には、藥学的製剤は、単位使用形態にある。このような形態においては、製剤は、活性成分の適当な量を含む単位投与量に小分けされる。単位使用形態は、製剤の不連続な量例えば包装された錠剤、カプセルおよびバイアル

ーズ、ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、および他の公知の懸濁剤とともに水に分散することによつて製造することができる。

また、使用直前に経口的または非経口的投与用の液状形態の製剤に変換すべく企図された固体形態の製剤も包含される。このような液状形態は、溶液、懸濁液または乳濁液を包含する。これらの特定の固体形態の製剤は、有利には単位投与形態を与えそしてそのまま使用して単一の液状使用単位を与える。このようにする代りに、液状形態に変換した後、注射器、さじまたは他の容量測定容器などで液状形態の製剤の予定された容量を測定することによつて多数の個々の液体投与量を得ることができるよう十分に量の固体を与えることができる。多数回使用される液体投与量をそのようにして製造する場合は可能な分解を避けるために液体投与量の未

またはアンブル中の粉末を含有する包装された製剤となし得る。単位使用形態は、また、カプセル、カシエーまたは錠剤それ自体であつてもよくまたそれは包装された形態のこれらの何れかの適当な数であつてもよい。

製剤の単位投与量中の活性化合物の量は、特定の適用および活性成分の力価によつて10～2g好適には10～500mgに変化または調節することができる。もし必要ならば、組成物は、また、他の相容性の治療剤を含有することもできる。

前述したような治療的使用において、使用量は患者の必要性、治療される疾病の程度および使用される化合物によつて変化することができる。

特定の状況に対する適当な使用量の決定は、当業者の熟練の範囲にある。一般に、治療は化

合物の最適の投与量より低い小なる使用量で開始される。その後、使用量は、状況下における最適の効果に達するまで少量ずつ増加される。便宜上、必要ならば、1日の全体の使用量を分割しそして1日中少量ずつ投与することができる。

特許出願人 ワーナー・ランバート・コンパニー

代理人 弁理士 高 木 千 雄

外 2 名

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/215	ABE ABN ACD AED ABC ABD	7330-4C 7330-4C 7330-4C
C 07 C 31/24 31/27 102/06 143/74 147/06 147/14 149/32		7188-4H 7188-4H Z-7188-4H 7188-4H
// C 07 C 97/10 101/44		7451-4H 7451-4H
C 12 N 9/99		7421-4B
⑦発 明 者	ウィアチエスロー・エイ・シテンコ	アメリカ合衆国ミシガン州 (48105) アンアーバー、グリーンブライア-3565
⑦発 明 者	ジャガデイツシユ・シー・サーカー	アメリカ合衆国ミシガン州 (48105) アンアーバー、チャーターブレイス3615
⑦発 明 者	チャールズ・エフ・シユウエンダー	アメリカ合衆国ニュージャージー州 (07830) カリフオン、フィルハワーロード、アール・アール・ナンバー2、ボックス597シー
⑦発 明 者	エリザベス・エイ・ジョンソン	アメリカ合衆国カリフォルニア州 (94925) コートマデラ、メドウスイートドライブ711
⑦発 明 者	ロデリック・ジェイ・ソレンソン	アメリカ合衆国ミシガン州 (48105) アンアーバー、ブライアークリフ2820

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.